FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1968 N° 508

THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE
(DIPLOME D'ÉTAT)

par

FOURNIER, Maurice, Pierre, Marie

NÉ LE 2 MARS 1941 A COURPIÈRE (P.d.D.)

EXTERNE DES HOPITAUX DE PARIS

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 1968

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DES TUMEURS MALIGNES PRIMITIVES MULTIPLES 81 CAS

PRÉSIDENT : Monsieur Claude OLIVIER, Professeur.

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1968 N°

THESE

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

FOURNIER Maurice, Pierre, Marie
Né le 2 Mars 1941 à Courpière (P.d.D.)
Externe des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le 1968

CONTRIBUTION A L'ETUDE DES TUMEURS MALIGNES PRIMITIVES MULTIPLES 81 CAS

Président : Monsieur Claude OLIVIER, Professeur.

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

15/1/1967

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Bénard (H.), Bernard (E.), Binet (L.), Bulliard (H.), Cathala (J.), Chabrol (E.), Chailley-Bert (P.), Cheymol (J.), Debré (R.), Fey (B.), Galliard (H.), Gaudart d'Allaines (F. de), Gennes (L. de), Giroud (A), Hazard (R.), Heuyer (G.), Laroche (G.), Lavier (G.), Lelong (M.), Lévy (Melle J.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Marchal (G.), Mathieu (P.), Monod (R), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Pasteur Vallery-Radot , Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Renard (G.) , Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Verne (J.).

Doyen . . . . . Georges BROUET

1er Assesseur . . . (Daniel BARGETON
2è Assesseur . . . (Jean GOSSET

I. - PROFESSEURS

1° CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Anatomie	Delmas (A.)
-	Huard (P.)
Anatomie et cytologie pathologiques	Delarue (J.)
Anesthésiologie	Vourc'h (G.)
Bactériologie et virologie	Tournier (P.)
Biochimie médicale	Jayle (M.-F.)
-	Polonovski (J.)
-	Desgrez (P.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux sports	Malmejac (J.)
Biologie médicale	Fauvert (R.)
Biophysique médicale	Bugnard (L.)
-	Dognon (A.)
-	Djourno (A.)
Cancérologie expérimentale	Mathé (G.)
Chimie pathologique	Schapira (G.)
Génétique fondamentale	Lejeune (J.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie . . .	Coury (Ch.)
Histologie et Embryologie	Tuchmann-Duplessis (H.)
- -	Coujard (R.)
Hygiène et médecine préventive	Boyer (J.)
Médecine du travail	Desoille (H.)
Médecine légale, Droit médical et déontologie	Derobert (L.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	Fasquelle (R.)
Parasitologie	N...

	MM.
Pathologie chirurgicale	Laurence (G.)
-	Kuss (R.)
-	Verne (J.M.)
Pathologie exotique	Brumpt (L.-C.)
Pathologie expérimentale et comparée	Merklen (F.-P.)
Pathologie médicale	Laroche (Cl.)
-	Bricaire (H.)
-	Péquignot (H.)
Pathologie respiratoire	Turiaf (J.)
Pathologie et thérapeutique générale	Maurice (P.)
Pharmacologie	Boissier (J.-R.)
-	Lechat (P.)
Physiologie	Bargeton (D.)
-	Parrot (J.)
Physiologie et pathologie obstétricales	Lepage (F.)
Radiologie médicale	Desgrez (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	N...
Thérapeutique	Lamotte (M.)
Thérapeutique appliquée	N...

b) Professeurs à titre personnel :

Anatomie	Cabrol (Ch.)
Anatomie anthropologique	Olivier (G.)
Anatomie pathologique	Nezelof (Ch.)
Bactériologie	Barbier (P.)
Biochimie médicale	Dreyfus (J.-Cl.)
Biologie médicale	Bourlière (F.)
Parasitologie	Larivière (M.)
Pathologie expérimentale	Loeper (J.)
Physiologie	(Dejours (P.) (Scherrer (J.)
Physique médicale	(Kellershohn (L.) (Gougerot (L.) (Roucayrol (J.-Cl.) (Tubiana (M.)
Radiologie médicale	Fischgold (H.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Clinique carcinologique	Denoix P.
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)	Redon (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	Soulié (P.)
- - (Boucicaut)	Lenègre (J.)

Cliniques chirurgicales. . . .	(Beaujon. . .	MM. Lortat-Jacob (J.-L.)
	(-	Baumann (J.)
	(Cochin	Leger (L.)
	(Hôtel-Dieu . . .	Patel (J.)
	(Saint-Antoine .	Gosset (J.)
	(Salpêtrière . .	Sicard (A.)
	(Tenon	Olivier (Cl.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)		Merle d'Aubigné (R.)
- - (Foch)		Padovani (P.)
- - (Beaujon) . . .		Cauchoix (J.)
Clinique de chirurgie infantile et Orthopédique (Enfants-Malades) . . .		Fèvre (M.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)		Dubost (Ch.)
Clinique de chirurgie thoracique (Laennec) . . .		Mathey (J.)
Clinique dermatologique (Saint-Louis)		Duperrat (F.)
Clinique endocrinologique (Pitié)		Decourt (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)		Lamy (M.)
Clinique chirurgicale et gynécologique (Broca)		Huguier (J.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)		Degos (R.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)		Turpin (R.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)		Mollaret (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)		Delay (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)		Bernard (J.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)		Castaigne (P.)
Cliniques médicales	(Bicêtre	Deparis (M.)
	(Broussais	Milliez (P.)
	(Cochin	N ....
	(Hôtel-Dieu	Bariéty (M.)
	(P i t i é	Dreyfus (G.)
	(Saint-Antoine	Conte (M.)
	(Saint-Antoine	Kourilsky (R.)
	(Saint-Antoine	Boudin (G.)
Clinique d'hydrologie et de climatologie (Bichat)		Debray (Ch.)
Clinique méd.infantile et pédiatrie sociale (Enfants-Malades)		Marie (J.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)		Justin-Besançon (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies métaboliques (Hôtel-Dieu)		Derot (M.)
Clinique néphrologique (Necker)		Hamburger (J.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)		David (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)		Garcin (R.)

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554024_0005

MM.

Cliniques obstétricales ..... (Baudelocque	Lacomme (M.)
(Saint-Antoine	Merger (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal	Varangot (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu).....	Offret (G.)
- - (Cochin)	Bregeat (P.)
Clinique Oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	Aubry (M.)
Clinique de pédiatrie (Trousseau)	Mozziconacci (P.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (St-Vincent-de-Paul) ...	Thieffry (S.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec).....	Brouet (G.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière).....	Michaux (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin).....	Coste (F.)
Clinique de rhumatologie (Lariboisière)	Sèze (S. de)
Clinique stomatologique (Salpêtrière)	Dechaume (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)...	Roux (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)...	Lemaire (A.)
Clinique toxicologique (F.Widal)	Gaultier (M.)
Clinique traumatologique et orthopédique (R.-Poincaré)....	Judet (R.)
Clinique urologique (Cochin)	Aboulker (P.)
- - (Necker)	Couvelaire (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	Laplane (R.)
Séméiologie médicale (A.Chantin)	Domart (A.)
- - (Lariboisière).....	Bouvrain (Y.)
- - (Pitié)	Rambert (P.)
- - (Rothschild)	Wolfromm (R.)
Séméiologique et clinique chirurgicales (Broussais)	Poilleux (F.)

b) Professeurs à titre personnel :

Hématologie	(André (R.) (Bousser (J.)
Hydrologie et climatologie	Giberton (A.)
Maladies infectieuses	Bastin (R.)
Médecine	(Azerad (E.) (Bour (H.) (Caroli (J.) (Dreyfus (B.) (Grossiord (A.) (Lambling (A.) (Launay (Cl.) (Payet (M.) (Perrault (M.) (Siguier (F.) (Worms (R.)
Néphrologie	Richet (G.)

Neuro-chirurgie	Le Beau (J.)
Neurologie	Lhermitte F.
Neuro-psychiatrie	Pichot (P.)
Oto-Rhino-laryngologie	Maduro (R.)
Pédiatrie	(Polonovski (Cl.) (Royer (P.)
Pneumo-Phtisiologie	(Kreis (B.) (Meyer (A.)
Rhumatologie	Delbarre (F.)

II. - PROFESSEURS SANS CHAIRE

	MM.		MM.
Anatomie pathologique	Gouygou (Ch.)	Maladies infectieuses	Dupont (V.)
Bactériologie	Christol (D.)	Neuro-psychiatrie	Tardieu (G.)
Biochimie médicale	(Cartier (P.) (Gonnard (P.) (Nordmann (J.)	Pédiatrie	Rossier (A.)
Biologie médicale	Hartmann (L.)	Physique médicale	(Coursaget (J.) (Gremy (F.)
Chirurgie	Cerbonnet (G.)	Physiologie	Girard (Fr.)
Hématologie	Bilski-Pasquier(G)	Stomatologie	Chaput (Mme A.)

III. - PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie	Hauduroy (P.) Pr.s.ch.
Pathologie chirurgicale	Rudler (J.) Pr. s. ch.

IV.- PROFESSEURS ASSOCIES

Hormonologie	Moricard (R.)
Statistique médicale et épidémiologique	Schwartz (D.)

Secrétaire général de la Faculté.....	M. Lena (J.)
Conseil administratif	Melle Chaintreuil (G.)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque) Conservateur du Musée d'Histoire de la) Médecine)	M. le Docteur Hahn (A.)
Conservateurs	) Melles Dumaitre (P.), Laurent (H.)) Le Noir (G.)
Bibliothécaires	) Mmes Contet (J.), Forget (F.),) Melles Durozoy (M.-F.),) Roberge (D.), Dr Schiller (J.)

A Monsieur le Docteur Cl. OLIVIER

Chef du Centre des Tumeurs de l'Hôpital Tenon

Professeur de la Chaire de Clinique Chirurgicale à la Faculté

Membre de l'académie de chirurgie

qui m'a fait l'honneur d'accepter la présidence
de cette thèse.

En témoignage de respectueuse gratitude.

A mon maître, Monsieur le Docteur Ch. PROUX

Chef du Service de radiocuriethérapie du Centre

des Tumeurs de l'Hôpital Tenon

qui m'a confié le sujet de cette thèse

En hommages respectueux .

A Monsieur le Docteur Cl. TOUBIANA

qui a guidé la rédaction de ce travail de ses critiques

et de ses conseils judicieux.

Avec toute mon amitié .

A mes parents

A ma femme

A ma fille , Isabelle

CONTRIBUTION A L'ETUDE

DES

TUMEURS MALIGNES PRIMITIVES MULTIPLES

81 CAS

- SOMMAIRE -

INTRODUCTION :

1. Historique 2
2. Définition 4
3. Les buts de cette étude 6

1ère partie : LES DONNEES DE CETTE ETUDE ... 7

2ème partie : LES RESULTATS DE CETTE ETUDE 30

1. Etude analytique 30
2. Théories de la carcinogénèse 44

CONCLUSIONS GENERALES 52

BIBLIOGRAPHIE 55

INTRODUCTION

Les progrès de la médecine moderne, tant sur le plan diagnostique que thérapeutique, ont permis la découverte plus précoce des cancers, un traitement plus efficace et donc une durée de vie plus longue . Aussi est-il maintenant fréquent et reconnu par les travaux scientifiques de nombreux auteurs de voir se développer une ou plusieurs autres tumeurs malignes chez des personnes dites "cliniquement ou apparemment guéries de leur cancer " .

L'étude des tumeurs malignes primitives multiples ne peut s'envisager sans un bref rappel historique ; nous définirons ensuite ce que l'on entend sous le terme de " cancers primitifs multiples " avant de préciser les buts de cette étude .

I/ - HISTORIQUE

L'étude des tumeurs malignes primitives multiples est dominée par deux grands travaux de référence : BILLROTH d'une part, et WARREN et GATES, d'autre part .

Aussi peut-on distinguer trois grandes périodes dans l'intérêt que les auteurs ont porté aux tumeurs malignes primitives multiples :

A/ Avant BILLROTH ou quelques rapports sont exceptionnels :

- BROCA en 1852 et ROKITANSKI en 1855 parlent de l'existence de localisations multiples de cancers.
- VOLKMANN en 1874 crée le terme de "multiplicité primaire".

B/ La deuxième période s'ouvre à partir des travaux de

- BILLROTH entre 1860 et 1897 qui pose le problème des tumeurs malignes primitives multiples et pense que celles-ci peuvent apparaître successivement chez un sujet guéri d'un premier cancer, mais non simultanément, apportant ainsi la notion d'immunité.
- VERNEUIL en 1884 fait un essai de classification de ces tumeurs.
- BARD en 1892 pose des critères trop rigides dans la définition des cancers primitifs multiples.

- Enfin d'autres travaux de moindre intérêt se succèdent jusqu'en 1924 où ROUSSY affirme que les tumeurs malignes primitives ne sont qu'exceptionnelles .

C/ La troisième période commence

- en 1932 après le premier article de WARREN et GATES qui rassemblent 1259 cas dans la littérature mondiale .
- C'est à partir de cette date que de très nombreux travaux vont apparaître, souvent d'importance inégale, et qui ne peuvent ici être tous cités sous peine de devenir une énumération fastidieuse. Nous nous bornerons donc à noter les études les plus marquantes dominées par toute une série d'articles publiés par MOERTELL de 1947 à 1961 . En France à côté de quelques thèses concernant le sujet des cancers primitifs multiples, ou d'articles à propos de localisations particulières, nous nous réfèrerons souvent au travail publié en 1964 par FAUVET, ROUJEAU et PIET .

II / - DEFINITION

Les différents travaux scientifiques sur les cancers primitifs multiples aboutissent à des résultats statistiques souvent difficilement comparables . Ceci tient pour une grande part à la rigueur des critères utilisés dans la définition des cancers primitifs multiples . Aussi est-il nécessaire de préciser notre sujet .

BILLROTH, le premier en 1879 délimite le cadre de son étude d'une façon jugée actuellement trop sévère mais qui dirigea les recherches de beaucoup d'auteurs pendant de longues années :

- chaque tumeur doit avoir une localisation différente
- chaque tumeur doit être de nature histologique différente
- chaque tumeur doit posséder ses propres métastases.

Il faut attendre 1832 pour que WARREN et GATES fournissent une définition beaucoup plus souple de la question qui paraît mieux s'accommoder de la réalité et qui a été adopté par la plupart jusqu'à aujourd'hui :

- chaque tumeur doit être distincte l'une de l'autre ;
- chaque tumeur doit être de nature histologique maligne ;
- la possibilité qu'une des tumeurs soit la métastase de l'autre doit être exclue .

Ce sont ces critères que nous retiendrons dans cette étude en les explicitant quelque peu :

- Chaque tumeur doit être distincte l'une de l'autre :

S'il s'agit de deux localisations sur un même organe, elles doivent siéger à distance telle qu'il ne puisse s'agir de la résurgence d'une tumeur propagée par voie sous-muqueuse et on admet généralement qu'il faut exiger une distance minimale de quinze millimètres de tissu sain entre les deux localisations ; il faut aussi éliminer les cancers multiples qui ne sont que des propagations à des organes voisins comme les cancers trachéo-oesophagiens ou broncho-oesophagiens ; enfin il n'y a pas lieu d'exclure les cancers multiples d'un même organe ou d'un même système nés sur des lésions précancéreuses multiples .

- Chaque tumeur doit être de nature histologique maligne :

Mais l'identité histologique n'élimine pas le diagnostic de cancers primitifs multiples ; c'est dire que dans certains cas pourra jouer seul un facteur d'appréciation personnelle .

- Pourtant la possibilité qu'une des tumeurs soit une métastase de l'autre doit être exclue :

Par contre, chaque tumeur pourra donner ses propres métastases, bien qu'en général, le malade étant guéri de ses premiers cancers, seul le dernier sera métastasiant .

- Enfin aucun délai n'est exigible entre l'apparition du premier cancer et celles des suivants .

III/ - LES BUTS DE CETTE ETUDE

Cette étude se propose deux buts essentiels :

- Le premier est une revue analytique des cas de cancers primitifs multiples observés au Centre des Tumeurs de l'hôpital Tenon, et une comparaison de ces données à celles des travaux classiques pour en montrer les points identiques et en expliquer les divergences possibles .

Certains envisagent les facteurs intervenant dans chaque type de tumeur maligne multiple définie par sa première localisation; outre que cela est fastidieux , cette distinction nous paraît artificielle car il est parfois difficile de déterminer chez un individu dans quel organe est apparu la première cellule cancéreuse lorsque l'extériorisation clinique de plusieurs cancers se fait à bref délai .

C'est pourquoi cette revue sera beaucoup plus générale s'attachant à la classification, la fréquence, la chronologie et le terrain des cancers primitifs multiples .

- Le deuxième but de notre étude est d'évoquer à propos de ces cas de tumeurs malignes multiples, les diverses théories étiopathogéniques qui ont été proposées .

Chaque fois qu'il l'a été possible, nos données et nos résultats ont été transcrits en tableaux ou en courbes. Chaque fois, les valeurs numériques des cas considérés ont été indiquées .

Par souci de rendre les divers rapports comparables entre eux, nous les avons transcrits en pourcentage, sachant qu'il était donc alors possible de ramener à chaque fois ce pourcentage au nombre de cas concernés. Ce mode de transcription parfaitement admis en statistique, à ces conditions, permet une lecture beaucoup plus aisée si on se rappelle que les valeurs obtenues sont relatives et non pas absolues.

En de çà de 8 cas, ainsi qu'il est coutume, la valeur statistique étant extrêmement douteuse, nous avons mis les pourcentages entre parenthèses - (x%) ou (y%) - pour indiquer l'extrême relativité de la donnée .

PREMIERE PARTIE

LES DONNEES DE CETTE ETUDE

I - Nombre de cas

Notre étude porte sur 81 cas de cancers primitifs multiples traités au Centre des Tumeurs de l'hôpital Tenon pendant la période allant de 1937 à 1967 inclue, période pendant laquelle 13.364 malades cancéreux ont été enregistrés .

En fait, c'est la rigueur des critères que nous nous sommes imposés dans la définition qui explique ce petit nombre apparent de cas . En effet, si primitivement la rubrique : "Tumeurs malignes primitives multiples " faisait part de 161 cas, le dépouillement de ces observations nous a obligé à récuser 80 dossiers pour lesquels tous les critères n'étaient pas respectés .

II - Homogénéité

Ce recrutement est extrêmement hétérogène. Certes une bonne partie des malades nous est adressée par des médecins de l'hôpital Tenon, mais beaucoup sont envoyés par des correspondants d'autres hôpitaux et extrahospitaliers .

Toutefois, ce recrutement reste orienté pour deux raisons essentielles :

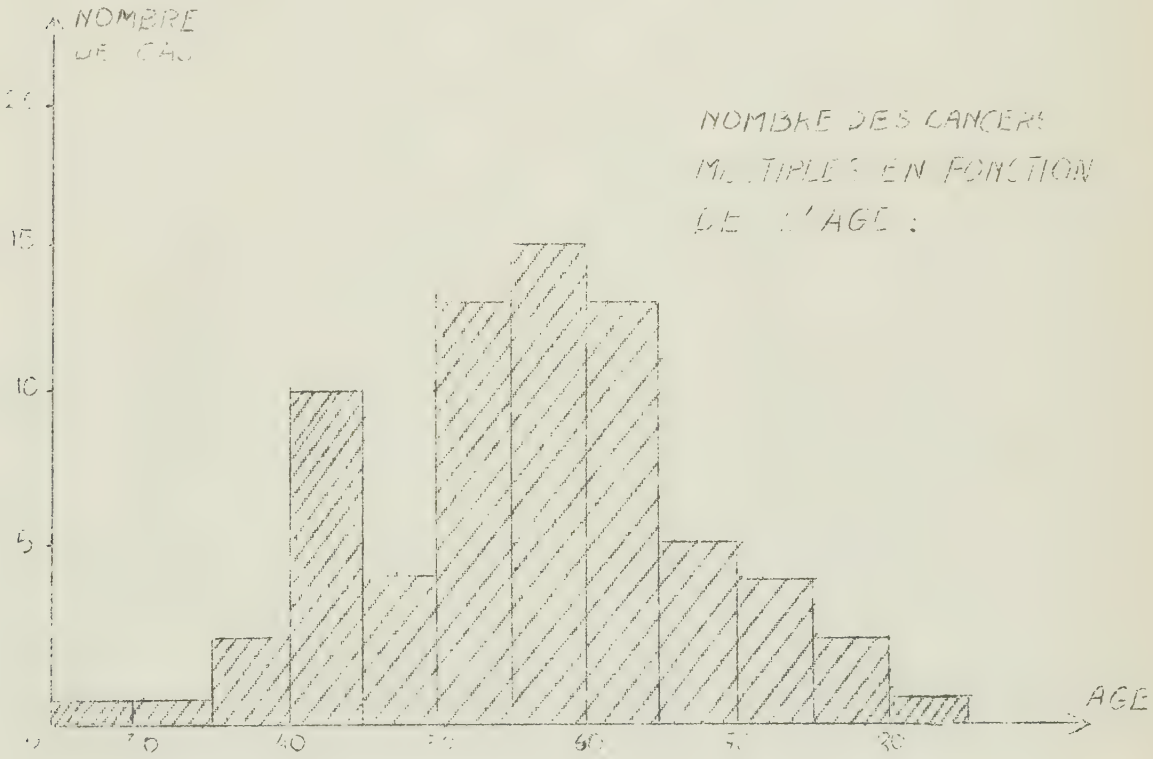
- d'une part, il ne comprend que peu de malades relevant de thérapeutiques exclusivement chirurgicales ;

- d'autre part, il ne comprend que fort peu de malades relevant de services d'hématologie .

III - Age des malades

Les âges de nos cancéreux s'étalent de 28 ans à 80 ans au moment de la première localisation, avec un âge moyen de 55,5 ans .

La pyramide des âges permet de constater la fréquence de l'affection entre 50 et 65 ans . Le clocher que l'on observe ici entre 40 et 45 ans, n'est en général pas retrouvé sur les histogrammes analogues des travaux antérieurs.



Mais il est aussi fructueux d'étudier cette fréquence d'âge pour chaque localisation :

Localisation	Age moyen (ans)
Cavité buccale	52,7
Rectum	53,3
Oesophage	56,4
Pharynx	57,6
Appareil digestif	55,2
Sein	58,3
Appareil génital	54,6
Peau	62,8
Appareil urinaire	65,2
Larynx	66
Trachée et bronches	70
Appareil respiratoire	66,9

Ce tableau montre une tranche d'âge plus jeune concernant les tumeurs digestives et génitales par rapport aux localisations urinaires, respiratoires et cutanées .

IV - Sexe des malades

L'étude générale de la fréquence du sexe parmi nos 81 observations, montre une nette prédominance féminine :

Sexe	Nombre de cas	Pourcentage
masculin	30	37,1%
féminin	51	62,9%

Mais en fait, nous verrons que cette constatation ne pourra être interprêtée qu'en connaissant la part de certaines localisations particulières dans chaque sexe :

Localisation	Sexe masculin cas	%	Sexe féminin cas	%
Sein	I	(3,2%)	31	96,8%
Appareil génital	2	(4,8%)	37	95,2%
Cavité buccale	15	93,3%	2	(6,7 %)
Pharynx	15	82,3%	3	(17,7%)
Oesophage	7	(77,8%)	2	(22,2%)
Rectum	3	(33,3%)	6	(66,6%)
Appareil digestif	40	70,1%	17	29,9%
Appareil urinaire	3	(75%)	1	(25 %)
Larynx	9	90%	1	(10%)
Trachée et bronches	3	(100%)	0	(O%)
Appareil respiratoire	12	92,4%	1	(7,6%)
Peau	5	(38%)	8	62%

V - Classification

C'est VERNEUIL le premier qui en 1884 fait un essai de classification des tumeurs malignes primitives multiples et distingue :

- des tumeurs homéoschistiques ou hétéroschistiques selon leur nature histologique identique ou différente ;
- des tumeurs homoorganiques ou polyorganiques selon leur siège sur un ou plusieurs organes ;
- des tumeurs monosystémiques ou polysystémiques selon qu'elles affectent un ou plusieurs systèmes ;
- des tumeurs synchrones ou hétérosynchrones selon qu'elles sont simultanées ou successives ;
- des tumeurs homoméliques ou hétéroméliques selon leur évolution parallèle ou divergente .

Récemment, DESAIVE en 1956 utilise une classification basée sur la localisation des tumeurs :

- Cancers des téguments, associés à des cancers des téguments et des muqueuses ;
- Cancers des téguments associés à des cancers des tissus glandulaires ;
- Cancers des téguments associés à des sarcomes ;
- Cancers des muqueuses associés à des cancers des muqueuses ou des organes glandulaires ;
- Cancers du sein associés à d'autres cancers ;
- Cancers de l'utérus associés à d'autres cancers .

D'autres types de classification plus simples ont été utilisés, mais sont difficilement comparables entre elles et avec les précédentes :

- cancers du même organe ;
- cancers des organes pairs ;
- cancers d'organe du même système;
- cancers de systèmes différents;
- cancers selon les associations électives .

Dans un cadre plus restreint, MOUNIER-KUHN classe les cancers des voies aérodigestives supérieures selon la fonction physiologique des organes :

- cancers du buccoopharynx ;
- cancers du nasopharynx ;
- cancers du pharyngolarynx
- cancers de l'oesophage ;
- cancers de l'arbre trachéobronchique .

Nous adopterons dans cette étude une division beaucoup plus générale en 4 groupes :

- Groupe I : cancers de localisations et de formes histologiques identiques ;
- Groupe II : cancers de localisations différentes et de formes histologiques identiques ;
- Groupe III : cancers de localisations identiques et de formes histologiques différentes ;
- Groupe IV : cancers de localisations et de formes histologiques différentes .

Enfin, nous individualiserons un Groupe V chevauchant sur les quatre précédents : les cancers d'organes pairs de formes histologiques identiques V a ou différentes V b .

L'étude des 81 observations de tumeurs malignes primitives multiples fait état de tumeurs présentant plus de deux localisations, soit au total 94 cas de doubles localisations se répartissant comme il suit :

Groupe	Nombre de cas	Pourcentage
I	2	(2,1%)
II	25	26,5%
III	3	(3,1%)
IV	64	68%
V	5	(5,3%)
V a	3	
V b	2	

VI - Fréquence des tumeurs malignes primitives multiples

La fréquence des tumeurs primitives multiples concerne trois points de vue :

- l'un général par rapport aux cancers uniques ;
- l'autre histologique ;
- le troisième anatomique .

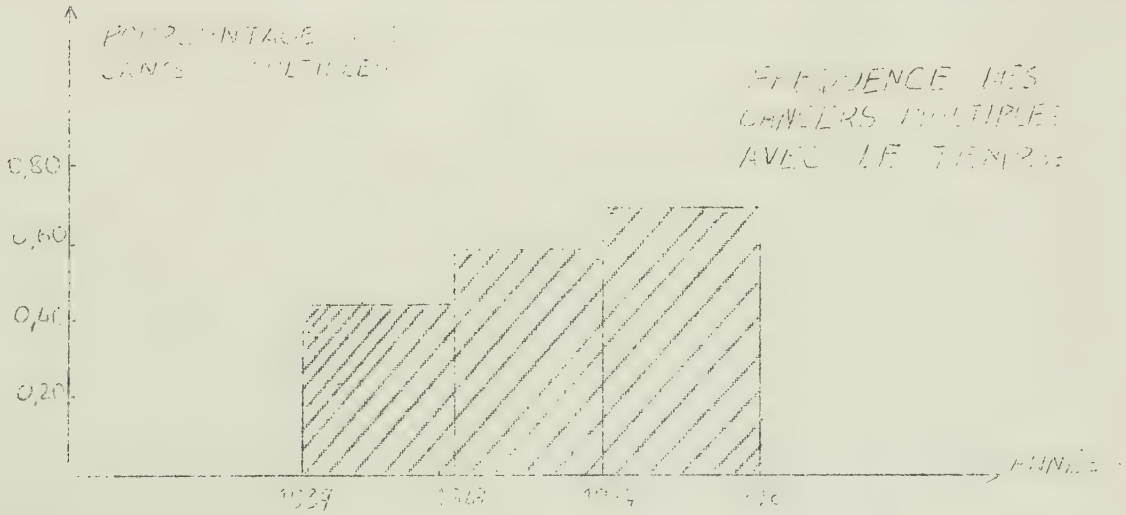
A/ Fréquence générale des tumeurs malignes primitives multiples

Nous avons relevé au Centre anticancéreux de l'hôpital Tenon 81 cas de cancers multiples de 1937 à 1967 inclue, époque pendant laquelle ont été traités 13.664 malades, ce qui correspond à un taux de 0,59 %.

Beaucoup plus intéressante est l'étude selon les périodes :

Epoque	Nombre de cancers multiples	Nombre de cancers	Pourcentage
1937-1947	20	4494	0,44 %
1947-1957	29	4536	0,59 %
1957-1967	32	4536	0,70 %

montrant ainsi une augmentation de la fréquence avec le temps .



Enfin, il faut remarquer la relative fréquence des cancers doubles par rapport aux cancers multiples :

Nombre de localisations	Nombre de cancers	Pourcentage
Double	76	93,8 %
Triple	4	(4,9 %)
Quadruple	1	(1,2 %)

B/ Fréquence de la nature histologique des tumeurs malignes primitives multiples

Lorsqu'on classe les cancers en fonction de l'examen biopsique, on obtient les résultats suivants :

.../....

Nature histologique	Nombre de cas	Pourcentage
Epithélioma malpighien spinocellulaire	78	50,3 %
Epithélioma malpighien basocellulaire	11	7,9 %
Epithélioma malpighien intermédiaire	11	7,9 %
Epithélioma malpighien	100	64,5 %
Adenocarcinome cylindrique	14	9 %
Adenocarcinome Lieberkùhnien	3	(1,9 %)
Adenocarcinome colloïde	2	(1,2 %)
Adenocarcinome dendritique	11	7,9 %
Adenocarcinome trabéculaire	2	(1,2 %)
Adenocarcinome différencié	42	27 %
Carcinome papillaire	4	(2,5 %)
Noevocarcinome	1	(0,6 %)
Fibrosarcome	2	(1,2 %)
Osteosarcome	1	(0,6 %)
Réticulosarcome	3	(1,9 %)
Sarcome	1	(0,6 %)
Leucémie lymphoïde	1	(0,6 %)
Séminome	1	(0,6%)

Certaines associations histologiques se retrouvent plus fréquemment que d'autres :

Associations	Nombre de cas	Pourcentage
Epithélioma spinocellulaire + Epithélioma spinocellulaire	26	34,2 %
Epithélioma spinocellulaire + Epithélioma basocellulaire	9	4,8 %
Epithélioma intermédiaire + Epithélioma basocellulaire	2	(2,6 %)
Epithélioma intermédiaire + Epithélioma spinocellulaire	2	(2,6 %)
Epithélioma spinocellulaire + adenocarcinome différencié	13	17,1 %
Epithélioma basocellulaire + adenocarcinome différentié	5	(6,5 %)
Adenocarcinome différentié + adenocarcinome différentié	6	(7,9 %)
Epithélioma intermédiaire + adenocarcinome différentié	1	(1,2 %)

Les autres types d'associations restent peu fréquents .

C/ Fréquence des localisations des tumeurs malignes primitives multiples :

Localisation	Nombre de cas	Pourcentage
Sein	32	19,2 %
Appareil génital	39	23,5 %
Col utérin	27	16,2 %
Corps utérin	4	(2,4 %)
Ovaire	6	(3,6 %)
Testicule	1	(0,6 %)
Vagin	1	(0,6 %)
Appareil digestif	57	28,7 %
Cavité buccale	17	10,2 %
Langue	7	(4,2 %)
Gencive	3	(1,8 %)
Plancher de bouche	2	(1,2 %)
Voile du palais	3	(1,8 %)
Sillon glosso-amygdalien	2	(1,2 %)
Pharynx	18	10,8 %
Amygdale	6	(3,6 %)
Sinus piriforme	5	(3 %)

Vallécule	2	(1,2 %)
Epiglotte	2	(1,2 %)
Pilier postérieur	1	(0,6 %)
Paroi pharyngée postérieure	1	(0,6 %)
Repli pharyngoépiglottique	1	(0,6 %)
Oesophage	9	5,4 %
Estomac	1	(0,6 %)
Intestin	12	7,2 %
Rectum	9	5,4 %
Sigmoïde	2	(1,2 %)
Colon ascendant transverse et descendant	1	(0,6 %)
Appareil respiratoire	13	6,5 %
Larynx	10	6 %
Repli ary-épiglottique	4	(2,4 %)
Corde vocale	3	(1,8 %)
Bande ventriculaire	2	(1,2 %)
Margelle laryngée	1	(0,6 %)
Trachée et bronches	3	(1,8 %)
Peau	13	7,8 %
Appareil osseux	5	(3%)
Appareil urinaire	4	(2,4 %)
Appareil hémopoiétique	2	(1,8 %)
Corps thyroïde	1	(0,6 %)

Plus intéressante est la fréquence des associations préférentielles qui permet de suspecter le site d'une deuxième localisation :

Association préférentielle	Nombre de cas	Pourcentage
Sein + Utérus	18 (16 col utérin)	19,1 %
Bouche + pharynx	9	9,5 %
Sein + intestin	4	(4%)
Utérus + intestin	4	(4%)
Utérus + peau	4	(4%)
Larynx + bronches	3	(3,1 %)
Pharynx + Oesophage	3	(3,1 %)
Sein + sein	3	(3,1 %)
Larynx + Oesophage	2	(2,1 %)
Larynx + bronches	2	(2,1 %)
Peau + peau	1	(1%)
Deux cancers génitaux	25	26,5 %
Deux cancers digestifs	17	16 %

VII - Apparition chronologique des tumeurs malignes primitives multiples

L'étude chronologique des cancers multiples sous-entend :

- La distribution chronologique des cancers les uns par rapport aux autres ;
- L'apparition dans le temps des diverses formes histologiques ;
- Le déroulement anatomique des tumeurs multiples.

A/ - Distribution chronologique des cancers les uns par rapport aux autres .

Cette apparition des cancers dans le temps permet de distinguer des cancers simultanés et successifs . Nous avons défini deux cancers simultanés, comme apparaissant cliniquement à moins d'un mois d'intervalle, les autres étant des cancers successifs ; bien que certains soient moins rigoureux et considèrent deux cancers comme simultanés lorsqu'ils se révèlent à moins d'un an d'intervalle .

Type de cancer	Nombre de cas	Pourcentage
simultané	8	9,8 %
successif	78	90,2 %

Le délai entre l'apparition d'un premier et d'un deuxième cancer est très variable : de 1 mois à 240 mois, soit en moyenne 47 mois, c'est-à-dire près de 4 ans . En fait, l'histogramme représentant le nombre de cas en fonction du délai , montre que c'est surtout lors des tout premiers mois que survient le plus facilement la deuxième localisation .

Le délai d'apparition entre la deuxième tumeur et la troisième tumeur est plus restreint, variant de 24 mois à 28 mois , soit en moyenne 26,6 mois .

B/ - Apparition dans le temps des diverses formes histologiques :

Lorsque deux cancers se révèlent après un délai suffisant, on peut considérer que le second est bien postérieur au premier, ou tout au moins que s'il existait déjà, il n'était qu'à un état de latence, notion sur laquelle nous reviendrons . C'est dans ce cas que la succession des diverses formes histologiques présente un intérêt certain .

Malheureusement, notre échantillonnage statistique ne nous permet pas une étude de tous les types histologiques mais seulement des épithéliomas malpighiens :

Type histologique	Ier cancer		2ème cancer	
	Nbre de cas	%	Nbre de cas	%
Epithélioma basocellulaire	7	(63,7%)	4	(36,3%)
Epithélioma intermédiaire	4	(57,2%)	3	(42,8%)
Epithélioma spinocellulaire	9	30 %	21	70 %

C/ - Déroulement anatomique des tumeurs multiples

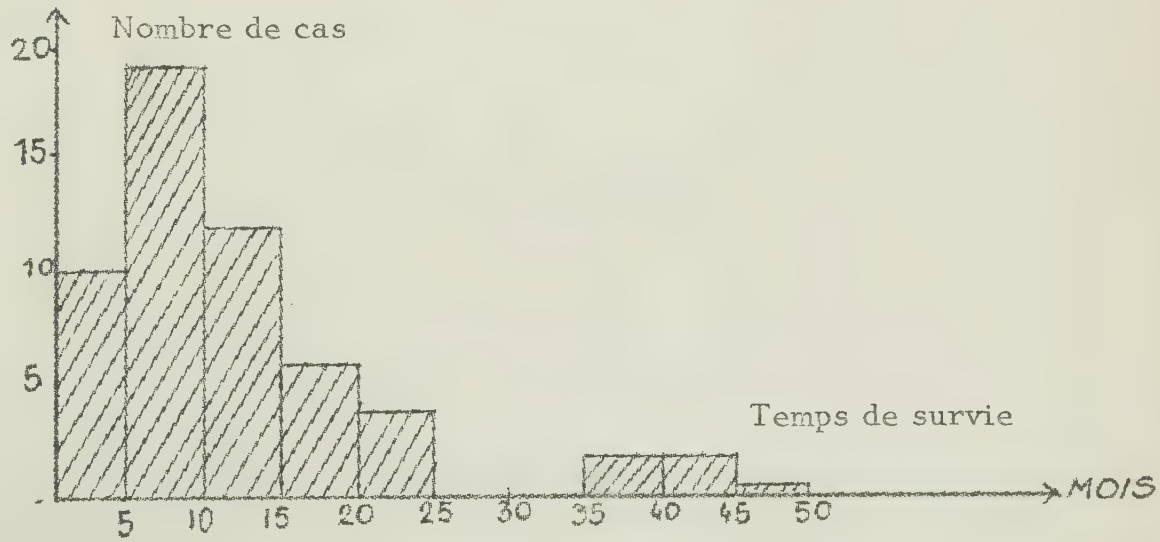
La succession des localisations des cancers multiples en divers endroits de l'organisme, ne semble pas, à première vue, obéir à une loi définie . Seule l'étude par système, et en particulier l'étude des associations préférentielles permet de dresser le tableau suivant :

Ier cancer	2ème cancer	Nbre de cas	Pourcentage
S e i n	Utérus	11/16	68,7 %
Bronche	Larynx	2/2	(100 %)
Larynx	Oesophage	2/2	(100 %)
Bouche	Pharynx	6/9	(66,6%)
Bouche	Oesophage	2/2	(100 %)
Pharynx	Oesophage	2/2	(100 %)

V111 - Evolution des cancers multiples

Parmi nos 81 observations, nous constatons

- 56 cas de décès à moins de 5 ans après la dernière localisation , soit 69,1 %. Ces décès s'étalent entre 1 mois et 48 mois après le dernier cancer, et surviennent après un délai moyen de 12 mois. En fait, l'étude de ces délais entre l'apparition du dernier cancer et la mort sous forme d'histogramme, montre qu'il existe un net clocher de mortalité entre 5 et 10 mois ; ce taux de mortalité allant en diminuant par la suite :



- 9 cas ont été perdus de vue ,
- 16 cas de guérison clinique apparente au bout de 5 ans après la dernière localisation, soit 19,7 %. Il s'agit là d'une estimation de guérison" basée sur un bilan clinique et paraclinique .

Décès avant 5 ans	56 cas	soit	69,1 %
Survie à 5 ans	16 cas	soit	19,7 %

Parmi ces 16 cas de guérison, il faut signaler un cancer triple associant :

(un cancer du col utérin - épithélioma spinocellulaire
(
(un cancer cutané - noevocarcinome -
(
(un cancer du rectum - adenocarcinome Lieberkhünien -

Les quinze autres sont des cancers doubles, mais dont les associations d'histologie et de siège sont disparates :

Nature histologique	Nombre de cas
Epithélioma malpighien spinocellulaire	14
Epithélioma malpighien basocellulaire	4
Adenocarcinome différentié	8
Noevocarcinome	1

Localisation	Nombre de cas
Utérus	9
Sein	7
Peau	6
Rectum	4
Vagin	1
Larynx	1
Vessie	1
O s	1
Ovaire	1

IX - Rôle de facteurs particuliers

Un certain nombre de facteurs exogènes ou endogènes se retrouvent fréquemment dans l'histoire des tumeurs multiples et nous verrons comment ils peuvent intervenir dans la genèse du cancer . Ces agents sont variés et peuvent être classés en :

- agents physiques
- agents chimiques et nutritionnels
- agents hormonaux
- agents génétiques.

A/ Les agents physiques .

Parmi nos cas de cancers multiples , deux facteurs physiques se retrouvent très souvent : le rayonnement ultraviolet

et les irritations chroniques .

Si nous considérons les localisations des cancers cutanés :

Nombre de cancers	Zones découvertes		Périné	
	Nbre de cas	%	Nbre de cas	%
13	7	(53,9 %)	6	(46,1 %)

Les 7 cancers cutanés survenus sur des zones découvertes étaient soumis au rayonnement ultraviolet de la lumière solaire; parmi ceux-ci, 6 cas sont survenus chez des personnes habitant la campagne et donc exposées aux irritations répétées provoquées par le vent, le froid et la pluie .

Les 6 autres cancers cutanés sont périnéaux développés à un âge moyen de 57,8 ans ; et du fait de cette localisation particulière, on peut toujours invoquer ici un facteur d'irritation chronique qui a eu largement le temps d'intervenir à cet âge .

Deux autres facteurs physiques sont signalés dans la littérature : les radiations ionisantes pour lesquelles nous n'avons pas d'observation personnelle et les traumatismes ; notre série de cancers multiples ne fait pas état de traumatisme grave déclenchant; mais à notr avis, il faut en rapprocher la grossesse pour laquelle le taux de cancers du col utérin est tout à fait significatif :

Nombre de cancers du col utérin	Pas de grossesse		Avec grossesse	
	Nombre	Pourcentage	Nombre	Pourcentage
27	7	(26 %)	20	74 %

Ce taux de 74% doit être comparé au taux de cancers du sein qui surviennent sur le même terrain endocrinien comme nous le verrons et qui reste beaucoup plus faible chez la multipare .

B/ Agents chimiques et nutritionnels

Un fait important ressort de l'ensemble de nos observations : c'est la fréquente association des tumeurs oropharyngolaryngées avec un excès certain alcoolo-tabagique, sans qu'il soit possible de bien différentier

- l'excès tabagique dans les cancers respiratoires,
- et l'excès alcoolique dans les cancers digestifs.

Nombre d'associations de tumeurs oropharyngolaryngées	Excès certain alcoolo-tabagique	
	Nbre de cas	Pourcentage
21	12	57,1 %

Il faut noter dans notre série un cas de cancers multiples digestifs (langue + luette + sillon amygdaloglosse + sinus piriforme)

s'associant à un infarctus myocardique mettant en évidence l'importance d'un même facteur dans deux maladies différentes .

Notre manque d'information ne nous a pas permis de mettre en évidence un facteur chimique particulier ; pourtant l'association dans notre liste d'un cancer pharyngé avec un cancer urinaire dans 3 cas, où deux fois le cancer pharyngé a précédé le cancer urinaire, nous incite à penser comme certains l'ont signalé à l'existence d'un facteur nutritionnel sur le mécanisme duquel nous reviendrons.

C/ Agents endocriniens

L'influence de l'état endocrinien se remarque surtout chez la femme où le rôle des oestrogènes est patent :

Nombre de cancers utérins	Nombre de cancers du sein	Nombre de cancers de l'ovaire	Nombre de cancers doubles intéressant 2 de ces 3 localisations
31	32	6	26

C'est donc 26 x 2 = 52 fois sur 69 que la composante endocricienne semble jouer un rôle en faveur de la deuxième localisation, soit 75,3 % .

Il ne nous a pas été donné, faute de cas, d'observer des faits analogues dans les autres systèmes endocriniens.

D/ Agents génétiques

Nous n'avons pas eu l'occasion d'étudier les familles de nos cancéreux pour mettre en évidence un facteur héréditaire ou mieux une " prédisposition familiale " .

DEUXIEME PARTIE

LES RESULTATS DE CETTE ETUDE

Comme nous l'avons déjà annoncé, cette étude se propose deux buts :

- le premier est de comparer notre étude analytique aux travaux antérieurs;
- le deuxième est d'évoquer les théories étiopathogéniques qui ont été proposées pour expliquer ces cancers primitifs multiples .

I - Etude analytique

Nous devons rappeler que nos résultats sont souvent difficilement comparables avec les grands travaux publiés antérieurement, et ceux-là mêmes entre eux . Ceci pour plusieurs raisons :

- La rigueur des critères utilisés dans la définition même des tumeurs malignes primitives multiples nous a obligé à rejeter 80 dossiers pour nous mettre à l'abri de toute critique ; pourtant si de nombreuses fois le compte rendu histologique manquait parmi ces observations, soit devant une lésion profonde difficilement biopsiable, soit devant un malade fatigué se prêtant mal à la biopsie, soit encore parce qu'égaré dans le transfert du dossier d'un service à un autre, dans la plupart des cas pourtant, la nature mitotique ne laissait guère de doute .
- Il s'agit ici de constatations cliniques vérifiées histologiquement mais sans les données d'autopsies systématiques et complètes que pratiquent certains grands centres anticancéreux .

- Le recrutement des malades sur lesquels travaillent les divers auteurs est souvent différent suivant qu'il s'agit de services de chirurgie, de services de radiothérapie, d'hématologie ou d'autres centres spécialisés.
- Et enfin, il faudra toujours se rappeler que notre étude ne porte que sur 81 observations, ce qui constitue une très courte série.

C'est pour toutes ces raisons que si nos résultats ne semblent pas corroborer à première vue la littérature, il sera indispensable d'envisager l'ensemble des travaux antérieurs et non un seul.

A/ Age des malades

L'âge moyen de nos cancers multiples : 55,5 ans, est sensiblement voisin de celui observé pour le cancer simple de chaque localisation étudiée ; toutefois, pour DESAIVE, il serait supérieur d'un an et demi environ.

Les statistiques plus importantes trouvent un étalement beaucoup plus large ; c'est ainsi que MOERTELL donne comme chiffres extrêmes 14 mois (astrocytome + fibromyxosercome) et 93 ans (bronche + estomac + prostate). A la limite, SABIN a apporté récemment le premier cas connu de tumeurs congénitales multiples associant un crâniopharyngiome et un hépatome.

Toutefois, ces tumeurs multiples restent très rares dans les premières décennies et augmentent avec l'âge, autant que les cancers simples pour certains, un peu plus fréquemment pour d'autres ; nous reviendrons sur ce problème.

B/ Sexe des malades

Dans notre série, nous trouvons une nette prédominance féminine : 62,9 % ; mais il faut souligner que nous avons un groupe de 32 cancers multiples présentant une localisation au niveau du sein .

Cette proportion se rapproche assez de celle de DESAIVE : 121 hommes soit 39,1 %
187 femmes soit 60,9 %.

Par contre, les chiffres de MOERTELL sont très différents :

1172 hommes et 737 femmes.

On peut expliquer cette divergence par le recrutement différent des malades, la statistique de MOERTELL ne provenant pas d'un centre anticancéreux .

Par ailleurs, il faut remarquer la nette prédominance du sexe masculin dans les associations des cancers des voies aérodigestives supérieures que l'on retrouve dans la majorité des travaux antérieurs :

Sexe	Nombre de cas	Pourcentage
masculin	46	85,1 %
féminin	8	14,9 %

On peut noter ici que la plupart des tumeurs rectales et cutanées surviennent dans le sexe féminin : 63,6 %; mais ceci paraît fortuit et lié probablement au petit nombre de nos observations, car non signalé dans la littérature .

C / Classification

Nos résultats concernant notre division en groupes appellent quelques commentaires. On retrouve comme dans les travaux antérieurs que le groupe IV est le plus nombreux - 68 % - et le groupe I le plus restreint - (2,1%) - ; par contre, les résultats concernant les groupes II et III paraissent à première vue sensiblement différents ceci n'est en fait qu'apparent et ne tient qu'à la définition de la localisation ; en effet, certains considèrent que deux tumeurs siégeant dans un système fonctionnel sont de même localisation; d'autres pour parler de localisations identiques demandent à ce que les tumeurs siègent sur un même organe ou un organe pair; d'autres enfin sont plus rigoureux et ne retiennent que le même lieu sur le même organe éliminant les cas d'organes pairs : c'est la classification que nous avons nous-mêmes adoptée.

Signalons que lorsqu'une deuxième tumeur apparaît de localisation différente mais d'histologie identique à la première, beaucoup considèrent ce deuxième processus comme une métastase, alors qu'en fait il s'agissait peut-être d'un cas de tumeur maligne primitive multiple que seule l'évolution pourra affirmer.

Nous retiendrons que les tumeurs malignes primitives multiples sont le plus souvent de localisations et d'histologie différentes ; et le plus rarement de localisation et d'histologie identiques ; mais dans ce dernier cas, il faut faire la part d'un facteur d'appréciation personnelle dans la définition même du cancer multiple, et il faut tenir

.../...

compte des cas fréquents baptisés "récidives" et mis en traitement sans nouvel examen histologique d'une lésion cliniquement évidente.

D/ Fréquence des tumeurs malignes primitives multiples

a) - Fréquence générale :

Notre taux de 0,59% se rapproche de la statistique de JANGHANNES qui trouve 19 cas de cancers multiples sur 4129 malades, soit 0,50 %.

En fait, les résultats des différents auteurs sont extrêmement variables et s'étendent à l'extrême de 0,2% pour KAWECKI qui examine 1379 dossiers, à 7,8% pour BIRKE qui utilise 583 observations. Ces variations tiennent non seulement comme nous l'avons déjà dit au nombre et à la rigueur des critères utilisés dans la définition, au recrutement, mais aussi au fait qu'il s'agit selon le cas de constatations cliniques ou de données d'autopsies .

Quoi qu'il en soit ces chiffres n'ont qu'une valeur indicative car variant de par la définition que l'on se donne. Mais toutefois, il faut signaler que dans tous les cas, ce taux de tumeurs multiples est supérieur à celui obtenu par le seul calcul des probabilités selon les simples lois du hasard. Ceci introduit la notion d'un "facteur prédisposant au cancer" sur lequel nous reviendrons .

Comme la plupart des auteurs, nous retrouvons une augmentation très sensible de la fréquence des cancers multiples avec le temps. L'histogramme montre en effet un accroissement net de 1937 à maintenant, d'autant plus qu'un certain nombre de cancers uniques récents seront susceptibles de devenir des cancers multiples; cette constatation tient sûrement à un accroîssement réel des tumeurs multiples, mais aussi à un meilleur dépistage de ces tumeurs et un temps de survie plus long après une première localisation, permettant l'éclosion d'un cancer primitif multiple .

Nos proportions de tumeurs multiples entre elles sont en accord avec les études antérieures. Ainsi FAUVET trouve sur 320 tumeurs primitives multiples malignes :

Type de tumeurs multiples	FAUVET Nbre de cas	FAUVET %	Résultats personnels
Tumeurs doubles	284	88,7%	93,8%
Tumeurs triples	32	10%	(4,9 %)
Tumeurs quadruples	4	(1,2 %)	(1,2%)
Tumeurs quintuples	1	(0,3 %)	

b) Fréquence histologique :

Notre étude histologique corrobore les conclusions des auteurs ; à savoir que ce sont les épithéliomas malpighiens que l'on retrouve le plus fréquemment parmi les tumeurs malignes primitives multiples ; cela implique dans le cas le plus général de cancers successifs, que leur traitement soit efficace pour permettre une guérison du premier cancer et l'apparition d'un deuxième ; par contre, un malade qui présente un sarcome ou un noevocarcinome ou un séminome a très de chance de faire un deuxième cancer, car la guérison du premier est loin d'être acquise ; et même dans ce cas, le temps de survie reste réduit pour permettre le développement de la tumeur suivante .

Tout ceci est corroboré par l'étude des cancers simples qui montre en effet que, parmi les tumeurs malignes, les épithéliomas malpighiens présentent l'un des meilleurs pourcentage de "guérison" . Toutefois il faut tenir compte de la fréquence de ces épithéliomas par rapport aux autres types histologiques dans un certain nombre de localisations qui se retrouvent souvent parmi nos observations comme nous le verrons .

Il faut remarquer que ce sont les associations entre épithéliomas malpighiens qui restent les plus fréquentes : 51,2 %; ceci tient sûrement, d'une part, au grand nombre d'épithéliomas malpighiens rencontrés dans les tumeurs malignes primitives multiples, mais sûrement aussi, d'autre part, à une nette tendance à l'association : en effet, un malade porteur d'un épithélioma malpighien aura plus de chances dans le cas où il développera un deuxième cancer, d'avoir un nouvel épithélioma malpighien qu'un autre type histologique. En deuxième position apparaît l'association : épithélioma malpighien, adenocarcinome différencié et métaplasie (dédifférentiation) en général des tissus : 24,9 %.

c) Fréquence topographique

Il existe des localisations que l'on rencontre plus fréquemment lors des tumeurs malignes primitives multiples : il s'agit ici par ordre décroissant des organes suivants :

Localisation	Pourcentage
Sein	19,2 %
Col utérin	16,2 %
Peau	7,8 %
Larynx	6 %
Oesophage et rectum	5,4 %
Langue	(4,2 %)
Amygdale et ovaire	(3,6 %)

Surtout, ce sont les associations préférentielles qui se dégagent de cette étude :

- cancers génitaux et cancers du sein chez la femme : 22,2 %
- cancers des voies aérodigestives supérieures chez l'homme : 17,8%

et posent tout le problème de leur raison d'être que nous envisagerons plus loin.

Mais ces résultats ne concernent que nos 81 cas de localisations multiples qui, sur le plan statistique, ne représentent en fait qu'un échantillonnage restreint. En effet, la plupart des travaux antérieurs font état de trois grands groupements d'associations électives :

1°- Le groupement des cancers féminins :

- cancers bilatéraux des seins,
- cancers du sein et de l'utérus,
- cancers de l'ovaire et du sein.

2°- Le groupement des cancers cutanéomuqueux :

- cancers cutanés multiples,
- cancers de la lèvre et de la peau.

3°- Le groupement des cancers des voies aérodigestives supérieures :

- cancers du larynx, de l'oesophage et des bronches
- cancers du pharynx et de l'oesophage.

C'est dire tout l'intérêt de la connaissance de ces associations préférentielles qui permettent devant un malade qui présente un cancer du sein de vérifier la sphère utérine ou devant un sujet porteur d'un cancer buccal de vérifier l'état pharyngé.

Nous reviendrons ultérieurement sur ces associations électives qui présentent des problèmes pathogéniques.

E / Chronologie des cancers multiples

a) Distribution chronologique des cancers les-uns par rapport aux autres .

La distinction entre cancers simultanés et successifs reste artificielle : les 90,2 % de cancers successifs sont des résultats cliniques ; mais deux cancers peuvent fort bien apparaître simultanément sur le plan histologique et se révéler sur le plan symptomatique à plusieurs mois d'intervalle et être considérés comme deux tumeurs successives ; ceci explique le faible pourcentage de cancers simultanés que nous observons ici - 9,8 % - par rapport aux travaux antérieurs. COOK par exemple donne les chiffres suivants :

Type de cancer	Nombre de cas	Pourcentage
cancers primitifs multiples	393	
cancers simultanés	113	28,6 %
cancers successifs	280	71,4 %

Inversement, mais probablement d'une façon moins fréquente, deux tumeurs peuvent apparaître sur le plan histologique à plusieurs mois d'intervalle mais se révéler cliniquement en même temps d'une façon fortuite. Tout ceci amène à diminuer considérablement l'importance de cette notion d'apparition chronologique des cancers primitifs multiples .

b) Déroulement histologique.

L'évolution des épithéliomas malpighiens montre une tendance

nette vers la différentiation épidermoïde au fur et à mesure de l'apparition de nouvelles localisations .

Ce fait paraît en contradiction avec un principe, relaté par certains, qui veut que les tumeurs succédant à un premier cancer, soient moins offensives et mieux supportées par l'organisme que la première localisation en vertu d'une "vaccination". Mais tout ceci n'a jamais été véritablement démontré et fait appel à des problèmes immunclogiques, domaine touffu et difficile sur lequel nous reviendrons.

Avec d'autres, nous trouvons qu'il est troublant de constater que la plupart du temps le dernier cancer présenté par le malade est une tumeur qui possède un potentiel malin plus accusé que les autres, moins radiosensible et dont souvent il meurt : noevocarcinome, sarcome, épithélioma cylindrique.

Nbre de décès	Epithélioma malpighien spinocellulaire	Causes de décès Epithélioma glandulaire	Réticulosarcome
56	21	21	2

c) Déroulement anatomique

Il est frappant de remarquer que les cancers multiples affectant un système d'organes suivent bien souvent un ordre dans leurs localisations :

- Système génital : Dans 68,7% des cas, le cancer utérin apparaît après celui du sein ; en particulier notre statistique qui ne fait mention que de 2 cancers du corps utérin, montre qu'il s'agit dans les deux cas d'un deuxième cancer. FAUVET trouve des résultats analogues :

/...

Sein Ier cancer + utérus 2ème cancer	Nombre	Pourcentage
Statistique personnelle FAUVET	11 cas / 16 17 cas / 26	68,7 % 65,1 %

- Système digestif : Il existe un sens de propagation cavité buccale - pharynx - oesophage - intestin ; en particulier, dans l'association pharynx - oesophage qui est fréquente, nous retrouvons dans tous les cas le cancer de l'oesophage après celui du pharynx .

Sens oral - anal	Nombre de cas	Pourcentage
Statistique personnelle FAUVET	11/15 17/22	73,3 % 77,2 %

- système respiratoire : Inversement à ce qui se passe dans le système digestif, nous retrouvons dans les deux cas que contient notre statistique, une propagation dans le sens bronches - larynx .

Sens bronches - larynx	Nombre de cas	Pourcentage
Statistique personnelle FAUVET	2/2 16/18	(100 %) 88,8%

- Enfin dans l'association fréquente larynx - Oesophage, nous retrouvons toujours le cancer laryngé comme premier cancer .

Larynx 1er cancer Oesophage 2ème cancer	Nombre de cas	Pourcentage
Statistique personnelle	2/2	(100%)
FAUVET	5/6	(83,3%)

L'étude des autres systèmes n'a pu être pratiquée car le nombre des observations en était trop limité pour en déduire des résultats valables .

Au total, cette étude chronologique, tant sur le plan général que sur les plans histologiques et anatomiques reste pauvre. Il est tout d'abord toujours délicat de fixer une date de début à un cancer ; et lorsque ceci est acquis, la comparaison des chiffres entre eux et même des diverses statistiques entre elles, ne parvient que dans un nombre limité de cas à définir une règle souvent enfreinte et que tous les travaux jusqu'à maintenant n'ont pu réussir à clarifier .

F / Problèmes particuliers

Cette étude des cancers primitifs multiples soulève un certain nombre de problèmes, en particulier diagnostiques, thérapeutiques et pronostiques .

a) Problèmes diagnostiques .

Le diagnostic de cancer primitif multiple peut pêcher par excès ou par défaut :

- Il est nécessaire en effet de respecter rigoureusement les critères que nous avons définis au début de ce traité pour affirmer l'existence de cancers primitifs multiples ; la pierre d'achoppement porte sur le diagnos-

tic histologique qui d'une façon relativement fréquente n'est pas pratiquée devant une lésion dont l'approche est difficile, mais surtout devant une lésion cliniquement évidente; pourtant nous avons récusé systématiquement toutes ces observations, peut-être même à tort, mais de façon à être à l'abri de toute critique . Toutefois en présence d'un résultat histologique positif, le problème d'une métastase peut souvent être posé et dans ce cas là aussi nous sommes restés aussi objectif que possible, bien qu'un certain degré d'appréciation personnelle soit inévitablement nécessaire, et nous avons rejeté irrémédiablement toute observation douteuse .

- Inversement, il ne faut pas pêcher par défaut, non seulement dans l'appréciation de l'élément métastatique, mais aussi dans le diagnostic d'un deuxième cancer chez un malade chez lequel l'attention est attirée essentiellement par la première lésion : nous avons noté par exemple plusieurs fois un diagnostic tardif de deuxième localisation chez un malade disphagique porteur d'un cancer de l'oesophage et chez lequel est apparue une deuxième tumeur du sinus piriforme, et réciproquement .

C'est ici qu'il faut rappeler encore une fois l'importance du dépistage systématique d'un deuxième cancer lorsque la première localisation fait partie d'une association élective ; d'où la nécessité de bien avoir présent à l'esprit ces associations .

b) Problèmes thérapeutiques .

Le traitement des cancers primitifs multiples sera différent suivant leur délai d'apparition et leur localisation.

- En effet, plusieurs cancers apparaissant à plusieurs années de distance les-uns des autres ne poseront pas de problème thérapeutique particulier: chacun se traitera comme une tumeur unique primitive ; par contre, leur apparition à bref intervalle, voire simultanée, va entraîner des discussions thérapeutiques qu'il n'est pas de notre propos de résoudre ici, chaque cas étant un cas particulier et souvent facteur d'appréciation personnelle, toute règle générale étant vouée à l'échec.

- Plusieurs cancers peuvent survenir à grande distance les-uns des autres et relever ainsi de leur protocole thérapeutique habituel. Mais ils peuvent survenir au voisinage les-uns des autres, voire à la même localisation ; c'est dans ce cas que la cure de la deuxième lésion sera souvent grevée des restrictions qu'impose un premier traitement : c'est le cas en particulier des tumeurs de la sphère otorhinolaryngologique irradiées par les agents ionisants où il faut tenir compte des doses totales délivrées au volume cible et des doses d'exposition sur les champs cutanés pour prévenir toute complication ultérieure .

Enfin, rappelons le cas particulier du deuxième cancer consécutif au traitement du premier que son étiologie favorisante soit physique, chimique ou traumatique, bien que nous n'ayons pas eu l'occasion d'en rencontrer dans notre étude .

c) Problèmes pronostiques

L'étude du temps de survie des cancers primitifs multiples tend à prouver qu'il n'existe pas de facteur pronostique particulier aux tumeurs malignes primitives multiples ; et que la gravité de la maladie se juge sur les mêmes éléments que dans le cas d'un cancer simple, éléments sur lesquels nous ne nous étendrons pas : terrain, localisation, type histologique, extension ...

Toutefois, dans le cadre des cancers multiples, il est nécessaire de faire mention de deux faits particuliers :

- Le délai d'apparition du dernier cancer par rapport au précédent est très important. Le cancer est une maladie "épuisante" , et son traitement est souvent un acte traumatisant sur un terrain déjà altéré. Aussi l'existence d'un délai assez long entre deux cancers permet à l'organisme d'aborder le deuxième cancer dans des conditions générales satisfaisantes ; et on sait le pronostique habituellement effroyable des cancers simultanés .

- Plus le délai de survie écoulé à partir de la date de la première localisation s'allonge, meilleur est le pronostic, et ceci pour deux raisons :

1° - On se rapproche du délai nécessaire pour affirmer la guérison du premier cancer, estimée généralement à 5 ans.

2° - Par ailleurs, l'histogramme étudiant le temps nécessaire entre le premier et le deuxième cancer, montre que plus on s'éloigne de la date de la première localisation, plus on éloigne les chances qu' a un malade de développer un deuxième cancer. Toutefois, il faut rappeler que la fréquence de cancers multiples augmente avec la durée de vie des malades, expliquant l'augmentation parallèle de la longévité moyenne et du nombre de cancers .

II - Les cancers primitifs multiples et théories actuelles de la carcinogénèse;

A/ Notion de facteur carcinogène

Lorsqu'on a affaire à des cancers induits, il s'ajoute aux causes déclenchantes proprement dites des facteurs complémentaires qui retentiront électivement sur un organe particulier et y faciliteront la convergence de l'impact des éléments agresseurs : ce sont les facteurs carcinogènes.

a) Les facteurs physiques sont dominés par les radiations, capables d'induire après un temps de latence assez long. C'est le cas des cancers thyroïdiens et des leucémies apparus chez le foetus irradié, les leucémies des radiologistes et des survivants des bombardements atomiques, et enfin des cancers pulmonaires des mineurs du Schneeberg et de Joachimthal.

En ce qui concerne les traumatismes, il convient d'être extrêmement exigeant avant d'établir une éventuelle relation de causalité entre un traumatisme et un cancer. Celui-ci met habituellement plusieurs années à se développer ; ailleurs, le traumatisme peut, en rompant l'équilibre tissulaire local, faciliter l'émergence d'un cancer primitif .

b) Facteurs chimiques et nutritionnels

Le point le plus frappant qui ressort de l'étude des facteurs chimiques est leur très grande hétérogénéité :

- les hydrocarbures polycycliques dérivés du goudron : dérivés du 1,2 benzanthracène et du benzophénanthrène
- les dérivés azoïques
- les agents alcoylants
- des substances organiques et anorganiques diverses .

Parmi ces agents chimiques, il faut faire une place à part à certains, qui administrés isolément, sont sans action, mais qui augmentent la fréquence des tumeurs induites par d'autres agents : il s'agit de " cocarcinogènes chimiques ". Il est à noter que l'ordre d'administration des agents carcinogènes et cocarcinogènes n'est pas indifférent.

Les rapports entre l'alimentation et le cancer peuvent être envisagés sous de nombreux angles ; l'inconnu et les contradictions dominent le problème .

c) Des facteurs endocriniens peuvent encore modifier considérablement la fréquence d'apparition des tumeurs ; il s'agit essentiellement de déséquilibres endocriniens : ceux-ci agissant généralement en provoquant une stimulation excessive par divers mécanismes :

1° - L'organe intéressé peut être une glande endocrine elle-même: par exemple des tumeurs de l'hypophyse produisant de la TSH, après une thyroïdectomie ; les tumeurs du testicule, après castration et greffe autologue dans la rate ; les tumeurs de la glande corticosurrénale après castration.

2° - L'organe atteint par une stimulation excessive peut être aussi un organe cible : les tumeurs mammaires obtenues après administration d'oestrogènes, ou la castration prophylactique chez toute femme non ménopausée qui réduirait la fréquence du cancer du sein restant est un argument de taille.

3° - Les proliférations tumorales entraînées par un déséquilibre endocrinien peuvent enfin atteindre des tissus qui ne semblent pas être la cible normale de l'hormone en cause : c'est le cas des leucémies lymphocytaires chez la souris dont la fréquence est accrue par les oestrogènes.

d) Facteurs génétiques

L'étude de l'influence de la constitution génétique germinale sur les cancers humains et en particulier sur les tumeurs malignes primitives multiples, se heurte à de grandes difficultés méthodologiques. Les enquêtes génétiques sont le plus souvent des enquêtes subjectives qui visent à rassembler tous les cas de cancers dans des familles où une tumeur multiple a été observée et dans les familles témoins ; de telles enquêtes sont entachées de nombreux biais statistiques dont on peut limiter l'importance, mais que l'on ne peut éviter complètement.

Même dans les enquêtes objectives qui ne se réfèrent qu'à des documents médicaux, on se heurte au fait que les diagnostics de cancers sont parfois suspects et que beaucoup de cancers restent inconnus. Aussi est-il bien difficile d'apprécier l'existence d' "héridité cancéreuse " ou de "prédisposition " .

Il faut bien entendu laisser à part certaines tumeurs particulières telles que le rétinoblastome, la polypose intestinale, le xéroderma pigmentosum, la neurofibromatose de Recklinghausen, la maladie exostosanre .

Sur ce sujet, les travaux dans la littérature ne manquent pas pour aboutir à des conclusions souvent opposées . Pourtant, les études les plus récentes semblent pouvoir affirmer que les cancers sont plus nombreux dans les familles de malades ayant eu des cancers multiples : il existe donc une nette prédisposition familiale chez les malades ayant eu des tumeurs multiples , ce que l'on dénommait autrefois sous le terme de " carcinoclinie " .

Rappelons que le groupe sanguin du malade jouerait un rôle dans la fréquence des cancers multiples . On sait déjà que la fréquence des cancers gastiques est plus grande chez les sujets de groupe sanguin A ; par contre, les adénocarcinomes pituitaires sont relativement plus fréquents chez les sujets de groupe O . Récemment, on a montré que les cancers multiples atteignaient par ordre de fréférence : les sujets de groupe A, puis O, puis B et AB .

C'est encore ici qu'on peut faire intervenir certains facteurs dits " d'environnement " pour expliquer la prédisposition de certaines races à certains cancers :

- le cancer du foie fréquemment en Orient et en Afrique,
- le cancer du pénis en Extrême-Orient,
- le cancer de l'estomac en Grande-Bretagne

B/ Introduction des tumeurs malignes primitives multiples par les facteurs carcinogènes .

Si un sujet est prédisposé à développer des tumeurs malignes primitives multiples, celles-ci vont être induites par des facteurs

carcinogènes et apparaître à l'occasion de causes déclenchantes. Mais l'induction peut se faire suivant trois modes essentiels :

a) Plusieurs facteurs carcinogènes peuvent induire plusieurs cancers : c'est là un fait fréquent et qui explique des associations assez disparates telles que : cancer du sein + cancer de l'oesophage où s'associent facteurs endocriniens et chimiques.

Mais plus intéressants sont les deux autres modes :

b) Plusieurs facteurs carcinogènes peuvent induire un seul cancer : ainsi dans l'association cancer de l'estomac + cancer de l'utérus, on retrouve dans le premier cas des facteurs d'environnement et nutritionnel, dans le deuxième cas des facteurs traumatique et endocrinien .

c) Un seul facteur carcinogène peut induire plusieurs cancers et c'est là un fait essentiel en ce qui concerne les tumeurs multiples : Ainsi, un seul facteur carcinogène permet d'expliquer une association de cancers développés dans un même système digestif, urinaire, endocrinien ....

Plus intéressante est l'association cancer de l'hypopharynx et cancer des voies urinaires excrétrices qui seraient liés à un même agent chimique : le cancérigène agissant sur la muqueuse aérodigestive serait " détoxiqué" au cours de la traversée hépatique, puis redeviendrait actif sous l'action des enzymes urinaires : ce cancer urinaire serait ainsi " un cancer de sortie " .

C/ Mode d'action des facteurs carcinogènes

En énumérant les facteurs de la carcinogénèse, nous nous sommes contentés d'énoncer des faits d'expérience. A partir du moment où l'on essaie de pénétrer plus avant dans le mode d'action de ces facteurs, on rentre dans le domaine des théories : les agents cancérigènes peuvent être efficaces soit en altérant chez l'hôte les facteurs controlant la prolifération cellulaire, soit en altérant dans le cellule la réponse normale à ces facteurs .

On peut penser que ces altérations provoquées par les facteurs carcinogènes peuvent parfois être réversibles, ou bien même que dans certains cas, les actions de plusieurs facteurs peuvent s'annuler ; permettant ainsi d'expliquer les guérisons et les régressions spontanées des cancers signalés dans la littérature, soit 200 cas environ.

On peut aussi penser que tous ces facteurs carcinogènes aboutissent par des voies différentes à une lésion unique nécessaire à la transformation maligne de la cellule . En nous engageant ainsi plus avant dans les théories de la carcinogénèse, nous entrons bien entendu de plus en plus dans le domaine des hypothèses. Ce mécanisme unique de la carcinogénèse pourrait s'expliquer de trois manières :

a) Théorie de la sélection : Il y aurait induction d'altérations cellulaires non spécifiques; la population cellulaire devenue ainsi hétérogène serait soumise à une sélection : éliminant les cellules trop altérées pour être viables et celles qui ne le sont pas assez pour ne pas continuer à répondre aux lois de l'homéostasie, au profit de cellules suffisamment transformées pour échapper à ces lois et conservant cependant la possibilité de survie et de multiplication .

b) Théorie de la délétion : Les facteurs carcinogènes aboutiraient à la disparition d'un élément normal de la cellule : un enzyme ou un

système enzymatique par exemple, comme cela a été d'ailleurs prouvé dans certains hépatomes .

c) Théorie immunologique : Les facteurs carcinogènes pourraient transformer des molécules spécifiques, leur donnant ainsi des caractères antigéniques nouveaux contre lesquels l'organisme s'immuniserait .

D/ Acides nucléiques, virus et cancer

Il n'existe aucune preuve décisive qui puisse aujourd'hui permettre de dire qu'il ;existe un rapport entre un virus et un cancer humain. Et cependant, les virus occupent actuellement une place de choix dans la recherche cancérologique .

HARREL, HUPPERT et LACOUR ont montré que les acides ribonucléiques de leucémies humaines pouvaient provoquer l'apparition de tumeurs chez la souris; depuis, d'autres acides nucléiques extraits de divers types de tumeurs se sont révélés carcinogènes. On peut se demander si dans ces expériences, les acides nucléiques actifs ne proviennent pas de virus carcinogènes ; en effet, il est connu que l'acide ribonucléique extrait du virus de la mosaïque du tabac suffit à provoquer l'apparition de lésions caractéristiques .

LWOFF a montré que certaines bactéries peuvent contenir un virus incomplet, latent, qui peut être "réveillé" par certaines conditions, par exemple les radiations, et devenir complet .

D'où l'hypothèse séduisante que les choses pourraient se passer de même dans le cancer : les cellules pourraient héberger un virus incomplet que les facteurs carcinogènes " réveilleraient " et " transformeraient ".

Cet agent viral agirait :

- soit en attaquant une zone de la chaîne des évènments nucléiques, qui serait une zone élective dont la perturbation entraînerait le passage de la cellule à la malignité ;

- soit en substituant un de ses acides nucléiques à un des acides nucléiques contenu normalement dans la cellule .

En outre, on a montré, dans beaucoup de cancers animaux que, lorsque le cancer apparaît, le virus disparaît et devient indétectable. Dès que le virus a joué son rôle de transformation cancéreuse, il disparaît de l'économie. Pourquoi ne pas admettre dès lors, qu'il n'en est pas de même dans les cancers humains ?

-==========-

CONCLUSIONS GENERALES

Nous avons étudié 81 cas de tumeurs malignes primitives multiples traitées au Centre des Tumeurs de l'hôpital Tenon pendant la période allant de 1937 à 1967 inclus, période pendant laquelle 13.364 malades cancéreux ont été enregistrés .

Nous nous sommes efforcés de définir le cancer primitif multiple selon des critères qui excluent toute lésion douteuse et en particulier, nous avons récusé tous les cas où manquait une preuve histologique, même devant une malignité évidente .

Deux buts ont orienté notre travail :

- le premier étant une revue analytique des dossiers visant à comparer les points mis en exergue dans les travaux antérieurs;
- le deuxième permettant d'évoquer à propos de ces tumeurs malignes primitives multiples les diverses théories étiopathogéniques proposées à l'heure actuelle.

De la première partie de cet ouvrage, nous pouvons retenir les faits schématiques suivants :

1° - La fréquence des tumeurs malignes primitives multiples reste faible - 0,59 % - mais supérieure au chiffre que donnerait le simple calcul des probabilités; les tumeurs doubles sont les plus habituelles.

.../...

2° - En ce qui concerne le terrain :

- L'âge moyen des cancers primitifs multiples est de 55,5 ans, c'est-à-dire sensiblement voisin de celui observé pour les cancers simples.

- Il existe une nette prédominance féminine dans notre série qui peut être liée à la fréquence de certaines localisations comme le sein .

3° - La localisation et l'histologie des tumeurs malignes primitives multiples sont le plus souvent différentes.

- Il s'agit fréquemment d'épithéliomas malpighiens
- Certaines localisations s'associent préférentiellement :

cancers génitaux et cancers du sein chez la femme,
cancers des voies aérodigestives supérieures chez l'homme.

4° - L'évolution chronologique des cancers primitifs multiples montre que le plus fréquemment :

- leur apparition est successive,
- le déroulement histologique se fait vers l'aggravation du potentiel malin,
- la succession des localisations suit bien souvent un ordre particulier : Sein - Utérus,
  Pharynx - Oesophage,
  Bronches - Larynx.

De cet ensemble de faits expérimentaux, nous pouvons déduire quelques applications pratiques :

- Le diagnostic souvent délicat de tumeurs malignes primitives multiples et la nécessité de rechercher systématiquement par un examen orienté lorsqu'un cancer simple se localise à certains organes dans le cadre d'associations préférentielles.

- Les problèmes thérapeutiques qui sont soulevés.
- Le pronoctic de ces tumeurs peut s'appuyer sur des éléments particuliers.

Il est troublant par ailleurs de constater l'interaction d'un certain nombre de facteurs, dits : " facteurs carcinogènes " qui sont variés :

- facteurs physiques,
- facteurs chimiques et nutritionnels,
- facteurs endocriniens,
- facteurs génétiques.

Ces agents pourraient à eux seuls ou associés entre eux, induire des tumeurs malignes primitives multiples sur un terrain prédisposé.

Il est à l'heure actuelle fascinant d'évoquer une origine virale de base du cancer : ce terrain prédisposé porterait un virus inactif, qui serait activé par les facteurs carcinogènes, et qui agirait à l'échelle moléculaire pour provoquer dans la cellule saine une lésion unique à partir de laquelle un clone cellulaire n'obéirait plus aux lois de l'homéostasie. Ce mécanisme unique de la carcinogénèse pourrait s'expliquer par diverses théories :

- théorie de la sélection ,
- théorie de la délétion,
- théorie immunologique surtout .

-=======-

BIBLIOGRAPHIE

1.- ABBATUCCI J.S. et BLIN O.- Le "terrain" et la radiocurabilité tumorale. A propos de quelques observations de cancers multiples.- J. Radiol. Electrol., déc. 1966, 47, n°12, 809-811.

2.- ACKERMAN et DEL REGATO.- "Cancer".- 97.

3.- ALGAN B., PEYRESBLANQUES J. et RENY A.- Les tumeurs primitives multiples à localisation ophtalmologique.- Arch. Opht., déc. 1965, 25, n°8, 705-722.

4.- AMIEL J.L. - Carcinogénèse : facteurs génétiques.- Rev.Prat. XIII, n°10, 1er Avr. 1963, 1125.

5.- AMIEL J.L. et MATHE G. - Cellules et tissus cancéreux. Aspects immunogénétiques, les greffes de cancers. Rev. Prat. XIII, n°10, 1er avril 1963, 1057.

6.- AMIEL J.L. et MATHE G. - Carcinogénèse par les hormones.- Rev. Prat., XIII, n°10, 1er avr. 1963, 1099.

7.- BACHULIS B.L et WILLIAMS R.D. - Affections malignes primaires multiples. - Arch. Surg., avr.1966, 92, n°4, 537-540.

8.- BACLESSE, CALLE et CHAVANNE.- Cancer bilatéral du sein chez la femme.- J. Radiol. Electrol., 1961, 42, 12, 821-822.

9.- BALDWIN J.N. et WISNER R.- Néoplasmes primitifs multiples.- Am. J. Surg., fév.1966, 111, n°2, 230-233.

10.- BOUSSER J. et MATHE G. - Association du cancer épithélial et de la lymphomatose (leucosique ou non).- Sem. Hop. Paris 1954, 14, 821-827.

11.- CACHIN Y. et PAYEN J.- Cancers multiples des voies aérodigestives supérieures.- Sem. Hop. Paris, janv.1961, 37, n°5, 318-321.

12.- CAMERON J.M., LITTON A. et LYON D.S. - Carcinomes primitifs multiples.- J. Clin. Path., 1961, 14, 6, 574-577.

13.- CHARDON L.- Contribution à l'étude des cancers multiples.- Thèse Toulouse, 1955, n°27.

14.- CHAVY A. et PIET R. - A propos des cancers multiples simultanés ou successifs.- Gaz. Méd. France, 10 fév. 1962, 69, n°3, 391-401.

15.- CHEVALLIER D.- Les cancers multiples.- Thèse Paris, 1962, n°204.

16.- COOK G.B.- Une comparaison de cancers primitifs simples et multiples.- Cancer, juil. 1966, 19, n°7, 959-966.

17.- DARGENT M., COLON J. et NAHAS V.- Documents anatomo-cliniques concernant l'association cancer de l'hypopharynx et cancer des voies urinaires excrétrices.- Bull. Ass. franç. Cancer, 1962, 49, 2, 169-184.

18.- DELANNOY E., SOOTS G. et HERAUD M.- Cancers multiples du colon.- Lyon Chir., mai 1959, 55, n°3, 365-388.

19.- FADHLI H.A. et DOMINGUEZ R.- Groupes sanguins ABO et cancers multiples.- J.A.M.A., Sept. 1963, 185, n°10, 757-759.

20.- FAUVET J.- Sur les facteurs favorisant ou provoquant le cancer bronchique.- Rev. Prat., 1961, XI, n°8, 849-854.

21.- FAUVET J., CHAVY A. et PIET R.- Les cancers primitifs multiples.- Rev. Prat., juin 1964, XIV, n°17, 2149-2174.

22.- FEREMANS W.- Les cancers multiples à l'Institut Border. Etude de 1004 cas.- Bull. Cancer, oct. déc. 1966, 57, n°4, 415-426.

23.- FRESSINAUD L., GARDAIS J., SIMARD C. et NASSIF N.- Association réticulosarcome-leucémie myéloide chronique.- La Presse Méd., janv. 1968, 76, n°4, 169-172.

24.- GASCH J.-A propos d'une observation de cancer primitif multiple dont l'une des localisations est vésiculaire.- Thèse Paris 1966, n°161.

25.- JACOB M.- Les cancers multiples, de nature histologique distincte, évoluant très tardivement dans des régions anatomiques différentes.- Lyon Méd., janv. 1953, 86, n°4, 75-77.

26.- KISSEL P. et DUPREZ A.- La régulation de la division des cellules cancéreuses est-elle possible ? - Presse Méd. avr.1967, 75, n°18, 891.

27.- KLAYMAN J.- Un cas de cancer multiple primaire à cinq localisations, au niveau de la parotide, de la peau et du rectum.- Thèse Genève, 1956, n° 112.

28.- LAFFORET J.- Les tumeurs primitives multiples de type distinct.- Thèse Paris, 1928.

29.- MAISONNAVE F.- A propos de quelques cas de cancers multiples.- Thèse Bordeaux, 1964, n°53.

30.- MATHE G.- Les cellules et les tissus cancéreux. Aspects morphologiques et fonctionnels.- Rev. Prat., I avr. 1963, XIII, n°10, 1043-1047.

31.- MATHE G. et AMIEL J.L. - Les cellules, tissus et organismes cancéreux; aspects biochimiques.- Rev. Prat., 1 avr. 1963, XIII, n°10, 1047-1056.

32.- MATHE G.- Carcinogénèse : les grandes théories.- Rev. Prat., I avr. 1963, XIII, n°10, 1067.

33.- MATHE G. et AMIEL J.L.- Carcinogénèse par les radiations .- Rev. Prat., 1 avr. 1963, XIII, n°10, 1077.

34.- MATHE G. et AMIEL J.L.- Carcinogénèse par les substances chimiques.- Rev. prat., I avr. 1963, XIII, n°10, 1087.

35.- MATHE G. et AMIEL J.L.- Carcinogénèse : virus et acides nucléiques.- Rev., Prat., 1 avr. 1963, XIII, n°10, 1109.

36.- MERSHEIMER W.L. et RINGER A.- Quelques caractéristiques des cancers primitifs multiples.- Ann. N.Y. Acad. Sci., 1964, 114, 896-921.

37.- MOERTEL C.G.- Incidence et signification des néoplasmes primitifs multiples.- Ann. N.Y. Acad. Sci., 1964, 114, 886-995.

38.- MOERTEL C.G., DOCKERTY M.B. et BAGGENSTOSS A.H.- Les tumeurs malignes primitives multiples. I. Introduction et présentation des données.- Cancer, mars-avr. 1961, 14, n°2, 221-230.

39.- MOERTEL C.G., DOCKERTY M.B. et BAGGENSTOSS A.H.- Les tumeurs malignes primitives multiples. II. Les tumeurs des différents tissus et organes.- Cancer, mars-avr. 1961, 14, n°2, 231-237.

40.- MOERTEL C.G., DOCKERTY M.B. et BAGGENSTOSS A.H.- Les tumeurs malignes primitives multiples. III. Les tumeurs à origine pluricentrique. Cancer, mars-avr.1961, 14, n°2, 238-248.

41.- MOERTEL C.G., BARGEN J.A. et SOULE E.H.- Cancers multiples de l'estomac. Revue de la littérature et étude de 42 cas.- Gastroenterology, juin 1957, 32, n°6, 1095-1103.

42.- MOERTEL C.G., BARGEN J.A. et DOCKERTY M.B.- Les cancers multiples du gros intestin ; revue de la littérature et étude de 261 cas. Gastroenterology, janv.1958, 34, n°1, 85-98.

43.- MOERTEL C.G., ANDERSEN H.A. et BAGGENSTOSS A.H.- La coexistence de cancer primaire du poumon et d'autres néoplasmes malins primaires.- Internat. Surg. Dig., juil. 1959, 68, n°1, 3-6.

44.- MOUNIERKUHN P., GAILLARD J., REBATTU J.P. et ALESSI R.- Etude statistique des cancers multiples des voies aérodigestives supérieures à la clinique d'ORL de Lyon de 1950 1958.- Rev. Laryng., nov. 1958, 967-990.

45.- MOUNIERKUHN P., GAILLARD J., REBATTU J.P. et JABAKOWIECZ.- Statistique de cancers multiples à la clinique d'ORL de Lyon.- J. franç.d'ORL, 1963, 12, 627-652.

46.- OUTREQUIN G.- Des tumeurs malignes multiples.- Thèse Bordeaux, 1953, n°285.

47.- PEREZ P.E. et BERNATZ P.E.- Association d'un cancer primitif laryngé et d'un cancer primitif bronchique.- J.A.M.A., 1961, 177, 596-599.

48.- PERRUCHET H.- Contribution à l'étude des cancers primitifs multiples.- Thèse Paris 1953.

49.- PEYRESBLANQUES M. et DOAT F.- Au sujet d'un cas de cancer double.- Arch. Opht., mars 1962, 22, n°2, 166.

50.- PINEY P.- L'association lymphose-cancer épithélial.- Thèse Lyon, 1957.

51.- ROUZAUD M., LAMISSE F., JOBARD P., PELLETIER J. et BERTRAND J.- Cancers multiples : vessie, colon, bronches, associés à une leucémie lymphoïde chronique (à propos d'une observation).- Presse méd., 25 janv. 1967, 75, n°4, 195-198.

52.- RUDALI G. - Recherche en cancérogénèse chimique. Concours méd., juil-août 1965, 87, 4845-4850.

53.- SAUBIER E., BARRY P. et POUYET M.- Les cancers multiples du colon.- Ann. Chir. (supplt. Sem. Hop. Paris), juil. 1957, II, n°13-14, 943-947.

54.- SAVIC D., SPALAJKOVIC M. et LAZAREVIC D.- Quelques remarques sur les cancers primitifs multiples des voies aérodigestives.- J. franç. d'ORL. janv.- fév. 1966, 15, n°1, 117-122.

55.- SENN H.J. et SCHEURER U.- Cancers multiples primaires au niveau de divers organes.- Schweiz. méd. Wschr., 30 juil. 1966, 96, n°30, 979-985.

56.- VANDERSANDEN-PETITFRERE.- Les cancers multiples à l'Institut Bordet. Etude statistique.- Bull. Cancer, oct., déc., 1966, 57, n°4, 427-431.

57.- WARREN S. et GATES O.- Tumeurs primitives malignes multiples; une revue de la littérature et une étude statistique.- Am. J. Cancer, 1932, 16, 1358-1414.

58.- WEIL M. et JACQUILLAT C.- Immunologie de la maladie de Hodgkin.- Presse méd., avr. 1967, 75, n°17, 857.

59.- WERTHAMER S., JABUSH M. et SCHULMAN J.- Les cancers primitifs multiples.- J.A.M.A., 18 fév. 1961, 175, n°7, 558-562.

60.- Carcinologie.- Institut Gustave Roussy.

Vu, le Président de Thèse :

Cl. OLIVIER

Vu, le Doyen de la Faculté :

G. BROUET

Vu et permis d'imprimer

le Recteur de l'Académie de Paris

J. ROCHE